

博士課程用 (甲)

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

松岡 宏晃 印

(学位論文のタイトル)

Amitriptyline, but not pregabalin, reverses the attenuation of noxious stimulus-induced analgesia after nerve injury in rats.

(アミトリプチリンは神経障害後のラットで減弱したnoxious stimulus-induced analgesiaを回復させる。)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

## 背景

慢性痛患者では内因性鎮痛が減弱していると報告されている。ヒトでの内因性鎮痛はconditioned pain modulationで評価される。Noxious stimulus-induced analgesia (NSIA) は内因性鎮痛機能を評価するためのラットモデルであり、前肢に侵害刺激(カプサイシンを皮下注射)を加えた時に後肢で鎮痛が起こることをpaw pressure testで評価する。カプサイシンによる鎮痛機序はカプサイシンの全身的な作用によるものや、持続的な痛み刺激によるものではなく、痛み刺激による最初の入力が重要であるといわれている。鎮痛の強さは10mg/kgほどのモルヒネと同等の効果があり、1時間程度持続する。NSIAには内因性鎮痛の関与が考えられており、神経障害時には内因性鎮痛は減弱すると考えられている。そこで神経障害性疼痛モデルラットでは、神経損傷からの時間経過でNSIAがどのように変化するかを検討した。また、脊髄において神経伝達物質であるノルアドレナリンの関与を調べるため、microdialysis法を用いてNSIA時のノルアドレナリンの変化を継時的に計測した。さらに慢性痛に使用される薬剤であるアミトリプチリン、プレガバリンのNSIAへの効果を調べ、同様にmicrodialysis法でノルアドレナリンの変化を計測した。

## 方法

研究には雄SDラットを用いた。各群サンプルサイズは6とした。NSIAはラット左前肢にカプサイシン (250  $\mu$ g) を皮下注射した後、90分後まで15分毎に左後肢への機械的侵害刺激に対する逃避閾値を測定することで定量化した (paw pressure testを用いる)。右側のL5 spinal nerve ligation (SNL) を作成し1、4、5、6w後にNSIAがどのように変化するか検討した。またSNL作成後5wから5日間連続でアミトリプチリンまたはプレガバリン (それぞれ10 mg/kg/day) を腹腔内投与し、SNL作成後6wにNSIAを調べた。さらに腰部脊髄後角におけるノルアドレナリン放出の変化をマイクロダイアリス法で測定した。Two-way ANOVAを用いて $p < 0.01$ を有意差ありとした。

## 結果

正常ラットでは左前肢へのカプサイシン投与で左後肢に鎮痛が起こりその効果は約75分持続した。SNL後4から5wにかけてNSIAは大きく減弱した。正常ラットでは左前肢カプサイシン投与によって左脊髄後角でノルアドレナリンが増加したが、SNL後6wでは増加しなかった。SNL後5wからアミトリプチリンを5日間連続して腹腔内投与したラットでは、減弱したNSIAが回復し、前肢へのカプサイシン投与で脊髄後角にノルアドレナリンが増加したが、プレガバリンではどちらも起こらなかった。

## 考察

NSIAには一次神経終末からの痛み刺激の入力が重要であり、中枢では側坐核、中脳水道周囲灰白質（PAG）、吻側延髄腹内側部（RVM）、青斑核（LC）が関与しているといわれている。神経伝達物質としてはグルタミン酸、GABA、 $\mu$ オピオイド等が関与し、ノルアドレナリンもNSIAに重要な役割を担っていると報告されている。神経障害後には、脊髄でのノルアドレナリン含有量やノルアドレナリンニューロンの密度が増加する等、下行性ノルアドレナリンニューロンが可塑的な変化を起こすことが知られている。

我々はSNLラットを用いてNSIA及びカプサイシン投与後の脊髄後角でのノルアドレナリンの変化を調べ、SNL5w後にはNSIAが大きく減弱し、SNL6w後にはカプサイシン投与によるノルアドレナリンの増加は見られなくなることを確認した。これらは下行性ノルアドレナリンニューロンの可塑的变化によるものであると考えられる。

アミトリプチリンとプレガバリンは共に神経障害性疼痛に用いられる薬剤であり、どちらも下行性ノルアドレナリン系を修飾すると報告されている。我々はこれらの薬剤によりNSIAが増強されるかどうかを調べた。SNL5wから5日間それぞれの薬剤を10mg/kg腹腔内投与し、SNL6w後にNSIAを評価したところ、アミトリプチリン投与群では減弱したNSIAが回復したのに対し、プレガバリン投与群ではNSIAの回復は見られなかった。また、同様の実験系においてSNL6w後にカプサイシンを投与して脊髄後角でのノルアドレナリンの放出を調べると、アミトリプチリン投与群でのみ脊髄後角でのノルアドレナリン放出が増加した。これらのことから、アミトリプチリンはSNLによって減弱したノルアドレナリン系を回復させる可能性があることが示唆された。

アミトリプチリンがNSIAを回復させる可能性として、アミトリプチリンは強力なノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つため、青斑核でのノルアドレナリンを増加がさせたことが考えられる。さらに、三環系抗うつ薬には青斑核を抑制する $\alpha$ 2A受容体をダウンレギュレーションする作用も報告されており、それにより青斑核の機能が活性化されたことも考えられる。

## 結語

慢性痛存在下ではNSIAが減弱するが、これにはノルアドレナリン性下行性抑制系の機能不全が関与しており、アミトリプチリンはそれを回復させる可能性が示された。